

培養細胞を用いた化学物質の吸収、排泄機構解析系の確立と毒性評価への応用

(研究課題番号 12680552)

平成12年度～平成14年度科学研究費補助金
(基盤研究 C(2))

研究成果報告書

平成15年 5月

研究代表者 工藤 なをみ

(城西大学薬学部 講師)

目 次

はしがき	1
研究組織・研究経費	2
研究発表	2
研究成果	
炭素鎖長の異なるフッ素化脂肪酸の排泄における性差	6
ラットにおける炭素鎖長の異なるペルフルオロ脂肪酸の 腎クリアランスの違い	20
ラット腎におけるペルフルオロオクタン酸の排泄の 性ホルモンによる調節	26
炭素鎖長の異なるペルフルオロ脂肪酸によるラット 肝脂質蓄積作用	42
ラット腎臓における有機アニオントランスポーター発現の 性ホルモンによる調節	47

は し が き

我々は現在、おびただしい数の化学物質を創出しこれらを広範に利用している。生態あるいは環境に対して著しい作用を示す化学物質に対しては、規制または管理のシステムを構築し、その影響を最小限にとどめている。しかしながら、使用当初においては毒性が低く安全であると考えられてきた化合物の中から内分泌かく乱物質などが新たに見つかり、大きな問題となっている。化学物質の生体への影響は、その作用機構ばかりでなく体内動態にも大きく依存している。すなわち、化学物質がどのくらい吸収され、どの臓器に分布し、また、どこからどの程度排泄されるかはその化合物の毒性を考える上で非常に大きな要素といえる。しかし、化学物質の生体内での輸送機構を評価する研究はほとんどなされていない。

本研究代表者らはこれまでにペルフルオロ脂肪酸の生理作用について研究を重ね、その過程で、炭素鎖長の異なるPFCAは生体への作用が異なることを明らかとしてきた。本研究ではペルフルオロ脂肪酸をモデル化合物として、*in vivo* における動態を検討するとともに、その生体内での輸送に関与する因子を明らかにすることを第一の目的とした。さらに細胞に輸送分子を発現させたモデル系を構築し、*in vivo* の結果を予測できるような評価系を確立することを最終目的とした。本研究の成果から、ペルフルオロ脂肪酸の輸送に関与するトランスポーターについて新たな知見を得るとともに、化学物質の輸送評価のモデルを構築するための基礎となる結果を得たのでこれらを報告させていただく。

本研究に対する文部省からの科学研究補助金の交付に対して深く感謝する次第である。

平成12年度～平成14年度科学研究費補助金
(基盤研究 C(2))

研究課題

培養細胞を用いた化学物質の吸収、排泄機構解析系の確立と毒性評価への応用
(研究課題番号 12680552)

研究組織

研究代表者： 工藤 なをみ (城西大学薬学部・講師)

研究分担者： 藤兼 裕子 (城西大学薬学部・研究助手)

研究経費

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	1,400 千円	0	1,400 千円
平成13年度	1,100 千円	0	1,100 千円
平成14年度	1,100 千円	0	1,100 千円
総計	3,600 千円	0	3,600 千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Kudo, N., Suzuki, E., Katakura, M., Ohmori, K., Noshiro, R. and Kawashima, Y., Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chemico-Biol. Interact.*, 134: 203-216 (2001)
2. Kudo, N., Katakura, M., Sato, Y. and Kawashima, Y., Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. *Chemico-Biol. Interact.*, 139: 301-316 (2002)
3. Kudo, N. and Kawashima, Y., Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of triglyceride accumulation in the liver of rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 26: 47-51 (2003)
4. Ohmori, K., Kudo, N., Katayama, K. and kawashima, Y., Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology*, 184: 135-140 (2003)
5. Katakura, M., Kudo, N., Okazaki, M., Hibino, Y. and Kawashima, Y., Sex hormone regulation of rOAT3 expression in rat kidney. *J. Health Sci.*, in press.

(2) 口頭発表

1. 工藤なをみ、野城理絵、大森耕太郎、川嶋洋一
消化管におけるフッ素化脂肪酸の吸収機構
第26回環境トキシコロジーシンポジウム 平成12年10月
2. 片倉賢紀、大森耕太郎、佐藤靖典、工藤なをみ、川嶋洋一、片山和憲
ラット腎臓におけるフッ素化脂肪酸の炭素鎖長による識別とその調節機構
日本薬学会第121年会 平成13年3月
3. 野城理絵、工藤なをみ、川嶋洋一
ペルフルオロ脂肪酸の消化管吸収機構の解明
日本薬学会第121年会 平成13年3月
4. 佐藤靖典、工藤なをみ、川嶋洋一
ペルフルオロオクタン酸の排泄および組織分布における血清アルブミンの役割
日本薬学会第121年会 平成13年3月
5. 住谷文須紗、工藤なをみ、川嶋洋一、藤田志歩、朝岡一雄
フッ素化脂肪酸の尿排泄における動物種差の検討
日本薬学会第121年会 平成13年3月
6. 片倉賢紀、工藤なをみ、佐藤靖典、川嶋洋一
ペルフルオロオクタン酸の尿中排泄機構の解析
フォーラム2001：衛生薬学・環境トキシコロジー 平成13年10月
7. 工藤なをみ、野城理絵、川嶋洋一
ペルフルオロオクタン酸の消化管吸収機構の解析
フォーラム2001：衛生薬学・環境トキシコロジー 平成13年10月
8. 佐藤靖典、工藤なをみ、川嶋洋一
ペルフルオロオクタン酸の体内動態における血漿アルブミンの役割
フォーラム2001：衛生薬学・環境トキシコロジー 平成13年10月
9. 住谷文須紗、工藤なをみ、川嶋洋一、藤田志歩、朝岡一雄
動物種および性によるペルフルオロオクタン酸の尿排泄の差
フォーラム2001：衛生薬学・環境トキシコロジー 平成13年10月

10. 片倉賢紀、工藤なをみ、佐藤靖典、川嶋洋一
性ホルモンによるペルフルオロオクタン酸の尿中排泄調節
日本薬学会第122年会 平成14年3月
11. 住谷文須紗、工藤なをみ、川嶋洋一、藤田志歩、浅岡一雄
ペルフルオロオクタン酸の体内動態における種差および性差の検討
日本薬学会第122年会 平成14年3月
12. 佐藤靖典、工藤なをみ、川嶋洋一
血漿アルブミンはペルフルオロオクタン酸の体内動態に影響する
日本薬学会第122年会 平成14年3月
13. 工藤なをみ、佐藤靖典、川嶋洋一
フッ素化脂肪酸の尿排泄に対する血漿アルブミンの影響
フォーラム2002：衛生薬学・環境トキシコロジー 平成14年10月
14. 片倉賢紀、工藤なをみ、川嶋洋一
ラット腎臓におけるペルフルオロオクタン酸の排泄機構の検討
日本薬学会第123年会 平成15年3月
15. 山田優樹、工藤なをみ、川嶋洋一
鎖長の異なるフッ素化脂肪酸の体内動態の比較検討
日本薬学会第123年会 平成15年3月
16. 岩瀬由布子、工藤なをみ、川嶋洋一
マウスにおけるペルフルオロアルキルテロマーアルコールからのペルフルオロ
オクタン酸の生成
日本薬学会第123年会 平成15年3月
17. 酒井絢子、工藤なをみ、川嶋洋一
ペルフルオロオクタン酸の胆汁排泄の性差の検討
日本薬学会第123年会 平成15年3月
18. 根岸裕一、工藤なをみ、川嶋洋一
ペルフルオロオクタン酸の尿排泄に対するクロフィブリン酸の影響
日本薬学会第123年会 平成15年3月